

*На правах рукописи*

Бахарева Ольга Николаевна

**Ишемический инсульт: ковид-ассоциированная форма**

3.1.24. Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Тверь – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Чичановская Леся Васильевна**

**Официальные оппоненты:**

**Соловьева Элла Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет), кафедра неврологии ФДПО, заведующий кафедрой

**Машин Виктор Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», кафедра неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры Института медицины, экологии и физической культуры, заведующий кафедрой

**Маслова Наталья Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и нейрохирургии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.083.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

И.А. Федотов

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Инсульт является одной из наиболее частых причин не только смертности, но и инвалидизации населения, треть из которых составляют лица трудоспособного возраста, а к труду возвращается всего каждый пятый пациент. В четверти случаев в первый год развивается повторный инсульт. Применение комплексного подхода на основе современных лечебно-реабилитационных технологий и вторичной профилактики снижает не только риск развития повторных сосудистых событий на 20-30 %, но и степень инвалидизации больных [Маслова Н.Н. и др., 2017; Машин В.В. и др., 2019; Гусев Е.И. и др., 2020; Зорин Р.А. и др., 2021; Teasell R. et al., 2019]. Вышесказанное определяет актуальность разработки методов прогнозирования исходов и формирования дифференцированных лечебно-реабилитационных программ в остром и раннем восстановительном периоде инсульта.

Основные проявления постинсультных неврологических расстройств, которые приводят к инвалидизации больных – двигательный, когнитивный и речевой дефицит. Наиболее частой её причиной называют двигательные нарушения, выявляемые у 80-90 % больных в остром периоде ишемического инсульта (ИИ). В 40-50 % случаев отмечаются сенсорные расстройства. Сочетание моторного и чувствительного дефицита может способствовать формированию постинсультных контрактур, которые значительно ограничивают способность к самообслуживанию больных ИИ. Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) выявляются у 60 % пациентов ИИ, в пятилетней перспективе риск развития деменции у них оказывается примерно в 4-5 раз выше, чем в общей популяции [Скворцова В.И. и др., 2018; Жаднов В.А., Леонов Г.А. и др., 2024; Spence J.D. et al., 2020].

Распространение коронавирусной инфекции привело к изменению эпидемиологического ландшафта неинфекционных заболеваний. Появились свидетельства нейротропности COVID-19. Поражение нервной системы (НС) характеризуется вовлечением как структур центральной (ЦНС), так и

периферической и вегетативной нервной системы [Мартынов М.Ю. и др., 2020; Guan W. et al., 2020]. Однако опубликовано недостаточно работ, посвященных особенностям нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированным ИИ.

### **Степень разработанности темы исследования**

В связи с появлением данных о новых эпидемиологических особенностях течения цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в период распространения пандемии COVID-19 [Драпкина О. М. и др., 2020; Klok F.A. et al., 2020] особый интерес представляло детальное изучение демографической структуры ЦВЗ, которое является залогом успешности прогнозирования групп риска их инвалидизирующих последствий. Уточнение клинических и патогенетических особенностей течения ковид-ассоциированного ИИ как модели инфаркта мозга с установленным нейротропизмом необходимо для разработки превентивных технологий предотвращения повторных сосудистых событий, а также коррекции утраченных функций в условиях новых инфекционных вызовов. С этой целью проведен анализ динамической структуры инсультов при классическом течении и в сочетании с COVID-19 в Тверском регионе, что явилось основой для прогнозирования его исходов, установления групп риска формирования тяжелого ограничения способности к самообслуживанию больных ИИ.

Формирование наиболее полного представления о механизмах повреждения ЦНС при COVID-19 может быть подкреплено тщательными морфологическими исследованиями. Особую актуальность приобретает иммунологический мониторинг ЦВЗ, который позволяет прогнозировать исход инсульта [Соловьева Э.Ю. и др., 2020; Bullen C.K. et al., 2020]. Однако, остается неизученной роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ковид-ассоциированного ИИ.

Значимые организационные и ограничительные мероприятия в связи с распространением COVID-19 обнажили проблему отсутствия преемственных лечебно-реабилитационных стратегий амбулаторного этапа с использованием возможностей дистанционных технологий [Иванова Г.Е. и др., 2018;

Карпов С.М., 2021]. В связи с этим, необходим поиск превентивных направлений медицинского сопровождения больных ИИ, которые даже в условиях новых инфекционных вызовов, позволят проводить комплекс своевременных лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий с целью снижения инвалидизации, смертности, а также риска повторных сосудистых катастроф.

### **Цель исследования**

Выявить предикторы патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ишемического инсульта для прогнозирования его исходов и разработки лечебно-реабилитационных программ.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить значение COVID-19 в формировании эпидемиологических особенностей цереброваскулярной патологии в Тверском регионе.
2. Выявить структуру факторов риска, определяющих патогенетическую обособленность ковид-ассоциированного ишемического инсульта.
3. Изучить морфологию ткани головного мозга и органов-мишеней в условиях острого ишемического повреждения больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом.
4. Установить роль иммунологических маркеров и факторов острой фазы воспаления в формировании нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом.
5. Зафиксировать клинические маркеры патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ишемического инсульта.
6. Выявить прогностические критерии формирования постинсультной контрактуры верхней конечности с целью своевременной профилактики и лечения нарушений моторной функции.
7. Оценить роль интеллектуально-мнестических и психоэмоциональных нарушений в формировании степени тяжести нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом для разработки превентивных стратегий на амбулаторном этапе.

8. Создать методику и критерии прогнозирования исходов инфаркта мозга на основе оценки степени ограничения способности к самообслуживанию больных ИИ в остром периоде для выбора дифференцированных лечебно-реабилитационных и профилактических стратегий.

9. Разработать инструменты оценки степени тяжести больных инфарктом мозга для создания дифференцированных лечебно-реабилитационных моделей амбулаторного этапа.

### **Научная новизна исследования**

1. Получены свидетельства патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ишемического инсульта, обусловленные замкнутым кругом системных нарушений в основных органах-мишенях вследствие цитотоксического действия вируса и сопровождающиеся острой воспалительной васкулопатией и тромбозом крупных артерий головного мозга в сочетании с лимфоидной периваскулярной и оболочечной инфильтрацией по типу системного васкулита.

2. Доказана роль факторов острой фазы воспаления и иммунопатологического процесса в формировании структуры нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированного ишемического инсульта.

3. Установлено, что структурные изменения ткани легкого больных коронавирусной инфекцией формируют синдромы аутоцитотфагии, альвеоло-геморрагического поражения, диффузного альвеолярного повреждения, цитопатический вирус-ассоциированный эффект. Это приводит к массивной гипоксии и системным нарушениям в виде выраженного отека вещества и оболочек мозга и, даже в отсутствии клинических проявлений инсульта, может демонстрировать морфологическую картину немого инфаркта мозга, что укладывается в клинику инсультоподобного течения системного васкулита.

4. Впервые на основе кластерного анализа разработан способ определения степени тяжести больных ишемическим инсультом с целью унификации выбора пролонгированных терапевтических стратегий инфаркта

мозга.

5. Впервые для разработки превентивных технологий коррекции и профилактики моторных нарушений, создан способ прогнозирования постинсультной контрактуры верхней конечности.

6. Впервые для выбора модели амбулаторного ведения пациента в остром периоде ишемического инсульта разработан способ прогнозирования его исходов на основе степени ограничения способности к самообслуживанию.

7. Впервые созданы и обоснованы основные модели лечебно-реабилитационных программ амбулаторного этапа, в том числе с применением дистанционных технологий, у больных инфарктом мозга в условиях новых инфекционных вызовов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты проведенного исследования расширяют представления о вариативности течения ИИ в период пандемии COVID-19. Установлены отличительные клинические, патогенетические, морфологические характеристики течения ИИ в сочетании с COVID-19, что дает основание для выделения его самостоятельного варианта – ковид-ассоциированного ИИ. Сформулированы основные критерии его патогенетической обособленности и особенности реализации нейросоматического статуса, что позволит на модели конкретного патогенетического варианта проводить масштабирование подходов лечебно-реабилитационных технологий в условиях возможных новых инфекционных вызовов.

Разработанные и запатентованные в ходе проведения настоящей научно-исследовательской работы способы и алгоритмы прогнозирования тяжести и исходов ИИ, риска формирования контрактуры верхней конечности способствуют оптимизации и персонализации лечебно-диагностических подходов больных ИИ. Созданные дифференцированные модели амбулаторного лечебно-реабилитационного сопровождения больных ИИ для врачей неврологов, терапевтов и врачей физической и реабилитационной медицины (ФРМ) позволяют применять дистанционные технологии в

практической работе.

Сформулированные практические рекомендации нашли свое отражение в опубликованных учебных изданиях, используемых в образовательном процессе студентов, ординаторов и специалистов: неврологов, терапевтов, врачей ФРМ:

1. Неврология: учебник / Л.В. Чичановская, О.Н. Бахарева, Т.В. Меньшикова [и др.] ; под общ. ред. Л.В. Чичановской. – Тверь : Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. ун-та, 2022. – 607 с.

2. Инфекционные заболевания нервной системы: Учебно-методическое пособие / Л.В. Чичановская Т.В. Меньшикова, О.Н. Бахарева, Т.В. Сороковикова, Т.В. Некрасова. Тверь : Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. ун-та, 2024. – 127 с.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Ковид-ассоциированный ишемический инсульт является патогенетически обособленным вариантом инфаркта мозга вследствие системных нарушений и глобальной гипоксии внутренних органов на фоне выраженного общеинфекционного синдрома с признаками иммунопатологического воспаления.

2. Поражение вещества головного мозга в сочетании с заинтересованностью оболочек мозга с явлениями деструктивно-продуктивного васкулита, сопровождающееся нарушением проходимости сосудов, является свидетельством нейропатогенности вируса и формирования инсультоподобного течения системного васкулита у больных ковид-ассоциированной формой ИИ.

3. Коронавирусная инфекция создает новый образ болезни ишемического инсульта, сопровождающийся дисбалансом между палитрой данных субъективного осмотра и семиотикой ведущих неврологических синдромов, обусловленных не только наличием структурных и системных изменений головного мозга, что наглядно подтверждено данными патоморфологического исследования, а также является следствием выраженного вегетативного 52 (32%,  $p \leq 0,05$ ) дисбаланса на пике инфекционного процесса.

4. Развитие артропатии верхней конечности сопряжено с прогрессированием глубоких парезов, и, способствуя формированию



постинсультных контрактур, потенцирует высокую инвалидизацию больных инсультом, что подчеркивает необходимость разработки превентивных алгоритмов ее прогнозирования и своевременной коррекции.

5. Доказанная патогенетическая обособленность ковид-ассоциированного ИИ свидетельствует о недопустимости шаблонного применения стандартных лечебно-реабилитационных стратегий, что связано с особыми механизмами формирования системных микротромбозов органов-мишеней, которые сопровождаются утяжелением степени ограничения способности к самообслуживанию этой категории больных.

6. Для повышения доступности медицинской помощи больным инсультом в зависимости от тяжести нейросоматического статуса и давности процесса высока необходимость переструктурирования медицинского сопровождения амбулаторного этапа по территориальному принципу с применением дистанционных технологий, конечной целью которого является снижение смертности, инвалидизации и частоты повторных сосудистых событий.

### **Внедрение результатов исследования**

Практические рекомендации, обоснованные результатами настоящего исследования, внедрены в работу медицинских организаций, осуществляющих специализированную помощь (клиника и амбулаторно-поликлиническое отделение поликлиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тверской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тверской области Городская клиническая больница № 7). Основные результаты исследования представлены в лекционном курсе для студентов, клинических ординаторов, врачей, обучающихся по специальности «Неврология» и «Физическая и реабилитационная медицина» на кафедре неврологии, реабилитации и нейрохирургии; кафедре медицинских информационных технологий и организации здравоохранения; кафедре общей врачебной практики и семейной

медицины ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом фактического материала, применением современных и доказательных методов статистического анализа. Использование современных подходов клинических и функциональных методов исследования, адекватно выполненная статистическая обработка обеспечили достоверность результатов при решении задач, поставленных в исследовании. Используемые методы соответствовали характеру исходных данных и дизайну исследования.

Основные результаты диссертационного исследования представлены на 25 научно-практических мероприятиях регионального, всероссийского и международного уровня: межрегиональная научно-практическая конференция «Online RUSSIA PREVENT 2022: НЕВРОЛОГИЯ» (онлайн, 2022); международный форум здорового образа жизни «Здорово живешь», международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы лечения и реабилитации постковидного синдрома: опыт международного сотрудничества» (Орша, Республика Беларусь, 2022); международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической морфологии» (Тверь, 2022); межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии» (Тверь, 2021; 2022; 2023; 2024); межрегиональная образовательно-клиническая конференция «Актуальные вопросы в практике терапевта, оториноларинголога и невролога» (Тверь, 2022); межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы семейной медицины» (Тверь, 2022); 17-й Национальный конгресс терапевтов с международным участием (Москва, 2022); Пятый научный семинар «Золотовские чтения» (Тверь, 2022); XXVII Международная научно-практическая конференция «Пожилой больной. Качество жизни». Секция «Постковидный синдром у пожилых: образ болезни» (Москва, 2022); межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы семейной медицины» (Тверь, 2022); XVI междисциплинарная научно-

практическая конференция Московского городского научного общества терапевтов «Осенняя сессия МГНОТ: терапевтические итоги» (Москва, 2023); XXVIII Международная научно-практическая конференция «Пожилой больной. Качество жизни». Секция «Развитие гериатрии и геронтологии в Тверской области» (Москва, 2023); образовательное мероприятие для практикующих врачей и организаторов здравоохранения, приуроченном ко Всемирному дню борьбы с инсультом «Online RUSSIA PREVENT 2023: НЕВРОЛОГИЯ» (онлайн, 2023); междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские Чтения» (Москва, 2023); 18-й форум амбулаторных врачей Центрального федерального округа РФ (Москва, 2023); XV Междисциплинарная научно-практическая конференция с иностранным участием «Весенняя сессия МГНОТ: терапевтические прорывы» (Москва, 2023); региональная конференция Тульской секции МГНОТ «Терапевтические прорывы» (онлайн, 2023); IX междисциплинарный медицинский форум «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи» «Тверские чтения» (Тверь, 2023); международная научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2023); 8 Международная научно-практическая конференция «Современное состояние и перспективы развития судебной медицины и морфологии в условиях становления Евразийского экономического союза» (г. Чолпон-Ата, Кыргызская республика, 2024).

Материалы диссертации заслушаны и обсуждены на совместном заседании кафедр терапевтического профиля ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России 24.04.2024.

### **Личный вклад автора**

Диссертация представляет собой законченное самостоятельное научное исследование. Личный вклад автора состоит в непосредственном выполнении всех этапов работы: в анализе современной научной литературы, в самостоятельном сборе фактического материала, проведении клинических исследований, статистической обработке и анализе полученных данных, их

систематизации и интерпретации, подготовке публикаций, докладов. Автором лично написан весь текст диссертационной работы, подготовлен доклад с изложением результатов исследования.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликован 31 научный труд, из них 17 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований. Опубликовано 1 глава в научной монографии. Получено 2 патента РФ на изобретение, 3 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

### **Структура и объем диссертационной работы**

Рукопись диссертационной работы выполнена печатным способом и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», семи глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 262 источника, из них 146 на русском языке и 116 на английском языке, приложений. Диссертация изложена на 264 страницах, иллюстрирована 46 рисунками, 12 таблицами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Набор материала ( $n = 1202$ ) проводился на базе кафедры неврологии, медицинской реабилитации и нейрохирургии, Клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ, в ГБУЗ ТО «Областной клинический лечебно-реабилитационный центр» г. Твери (ГБУЗ ОКЛРЦ), ГБУЗ БСМП, ГБУЗ ГКБ № 7 г. Твери и имел методологическую основу опыта участия в государственном федеральном пилотном проекте «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» в основе которого лежала трехэтапная модель реабилитации с четкими критериями маршрутизации в соответствии со шкалой ШРМ (Шкала

реабилитационной маршрутизации).

Для достижения цели и решения поставленных задач автором проведено комплексное клинико-лабораторное обследование больных ИИ в 2 временных периода: 1-й период – 2016-2019 гг. и 2-й период – 2020-2022 гг. Объектом исследования являлись больные ИИ и ковид-ассоциированным ИИ старше 18 лет. В исследование не включались больные с геморрагическим инсультом, транзиторными ишемическими атаками, онкологическими и психическими заболеваниями, воспалительными и демиелинизирующими заболеваниями ЦНС.

Дизайн исследования включал одноцентровое клиническое наблюдательное исследование, которое объединило обследование 4 независимых выборок.

1. Изучение структуры ЦВЗ на основе аналитической отчетности ЛПУ Тверской области.

2. Одномоментное сравнительное исследование клинико-демографических критериев инсульта больных ШРМ 1-6 баллов по данным выписных эпикризов. Объектом исследования явились больные ИИ в доковидном периоде ( $n = 181$ ), больные с ковид-ассоциированным ИИ ( $n = 179$ ) и больные ИИ без COVID-19 в период 2020-2022 года ( $n = 363$ ) (Рисунок 1).

3. Патоморфологическое исследование органов-мишеней больных ИИ на основе изучения протоколов патологоанатомического, гистологического исследования и прижизненных данных посмертных эпикризов. Объектом исследования явились больные ИИ ( $n = 44$ ), ковид-ассоциированным ИИ ( $n = 45$ ) и больные ХИМ с COVID-19 ( $n = 29$ ).

4. Проспективное сравнительное исследование особенностей течения и исходов у больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов. Объектом исследования явились больные ИИ – 1-я группа ( $n = 200$ ) и ковид-ассоциированным ИИ – 2-я группа ( $n = 161$ ). Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в 2 этапа. 1-й этап – острый период ИИ. 2-й этап – динамическое наблюдение больных ИИ с ШРМ 2-5 баллов – спустя  $196,2 \pm 5,2$  дней от момента возникновения инсульта.

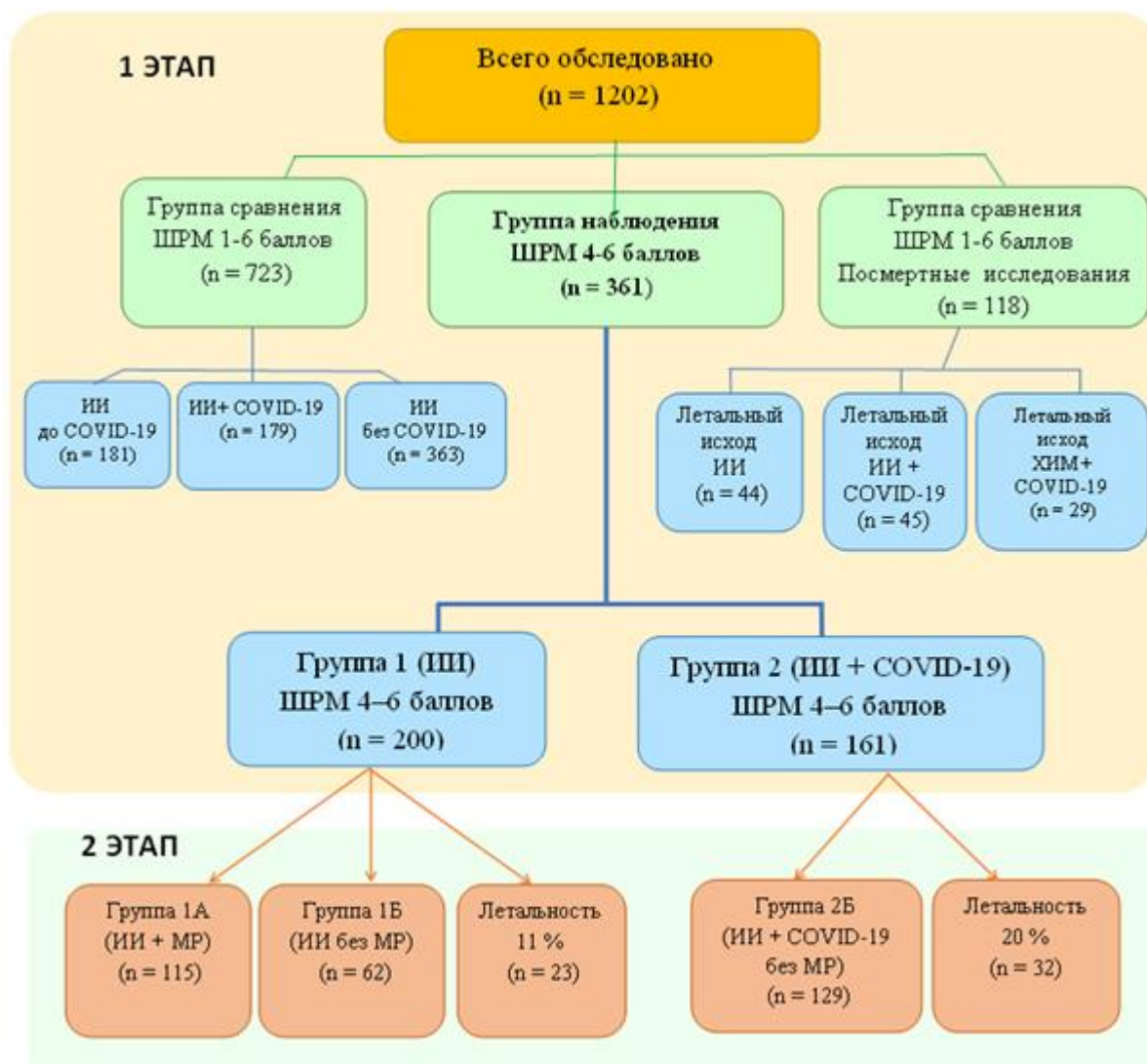


Рисунок 1 – Структура обследованных больных

На 2 этапе все больные ИИ, в зависимости от характера полученных лечебно-реабилитационных мероприятий были разделены на 3 группы. 1А группа: больные ИИ с ШРМ 2-5 баллов, получившие после стационарного лечения в ПСО преимущественную МР 2 этапа в первые 1-2 месяца заболевания ( $n = 115$ ), среди которых зарегистрировано 9 (7 %) летальных исходов и 6 (5 %) повторных случаев ОНМК. 1Б группа: больные ИИ с ШРМ 2–5 баллов, которые после стационарного лечения в ПСО не получили преимущественной МР 2 этапа ( $n = 62$ ), летальность в этой группе увеличилась до 14 (18 %), а повторные ОНМК составили 10 (13 %). 2Б группа: все больные с ковид-ассоциированным ИИ ( $n = 129$ ), которые из-за ограничительных мероприятий были лишены возможности активной преимущественной МР 2 этапа и находились только на амбулаторном лечении. Среди

них зафиксировано 32 (20 %) летальных случаев, а повторные ОНМК составили 27 (17 %).

Анамнестический метод включал анализ сведений о генеалогическом, биологическом и социально-средовом анамнезе, полученных при расспросе больного, а также на основе ретроспективного анализа «Медицинской карты стационарного больного», протоколов патологоанатомического исследования пациентов с ишемическим инсультом.

Исследование нейросоматического статуса больных ИИ кроме стандартной методики неврологического осмотра включало использование специальных шкал. У всех обследуемых пациентов определялись росто-весовые соотношения на основании индекса Кетле. Уровень неврологического дефицита оценивался по шкале NIHSS, сила мышц – по 5-балльной шкале количественной оценки мышечной силы MRC. Шкалу Френчай применяли для оценки мелкой моторики верхней конечности, модифицированная шкала спастичности Ашфорта использовалась для измерения спастичности. Оценку интенсивности болевого синдрома проводили по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); степени утраты способности к самообслуживанию – по шкале ШРМ и индексу Бартел. Анализ психоэмоциональных нарушений осуществлялся по шкале тревоги Спилбергера-Ханина и шкале депрессии Бека. Уровень интеллектуально-мнестических нарушений оценивали по шкале MMSE. Характер выраженности вегетативного обеспечения проводили с использованием пробы с пассивной вертикализацией, полуортостазом или ортостазом, а также теста с 6-минутной ходьбой.

Инструментальные исследования включали визуализацию характера поражения головного мозга и выраженности поражения легочной ткани на основе компьютерной томографии (КТ). Для оценки характера поражения сосудистых бассейнов использовали ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей, эхокардиографию (ЭХО-КГ). Характер нарушений электрической проводимости сердца выявляли по данным ЭКГ. С целью определения выраженности поражения заинтересованного сустава проводили УЗИ и рентгеновское исследование.

Лабораторное обследование включало: клинический анализ крови; биохимический анализ крови: липидный профиль; общий белок, креатинин, мочевины; аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартаминотрансфераза (АсАТ), билирубин, мочевины кислоты, глюкоза; сывороточное железо, коагулограмма: протромбиновый индекс (ПТИ), МНО, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), D-димер, фибриноген; С-реактивный белок (СРБ), иммунологические маркеры: уровень TRAIL и sCD95. Исследование образцов тканей включало патогистологическое исследование в соответствии с действующим законодательством для верификации патологоанатомического диагноза. У всех пациентов 2 группы диагноз COVID-19, подтвержденный методами амплификации РНК.

Статистический анализ выполнялся с помощью лицензионного программного обеспечения StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0 Russian Portable и включал определение средних и выборочных долей, оценку статистической значимости межгрупповых различий, анализ характеристических кривых, линейной и логистической регрессии, методы вариационной статистики, корреляционного и кластерного анализа. Информация о включенных в исследование пациентах агрегировалась в электронных таблицах Excel. При описании исследуемых групп указывалось абсолютное и относительное число носителей качественного признака – n (%), среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении количественной переменной или медиана и межквартильный интервал ( $Me [Q1; Q3]$ ) при отклонении распределения от нормального. Результаты статистического анализа признавались значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клинико-демографическая характеристика ишемического инсульта в период распространения COVID-19**

Изучение особенностей медико-демографических показателей Тверского региона в условиях распространения COVID-19 выявило некоторое омоложение



структуры цереброваскулярной патологии как за счет увеличения доли впервые выявленных заболеваний, так и роста смертности среди старшего трудоспособного населения, которая связана с развитием фатальных сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее тяжелым из которых является инсульт (Рисунок 2).

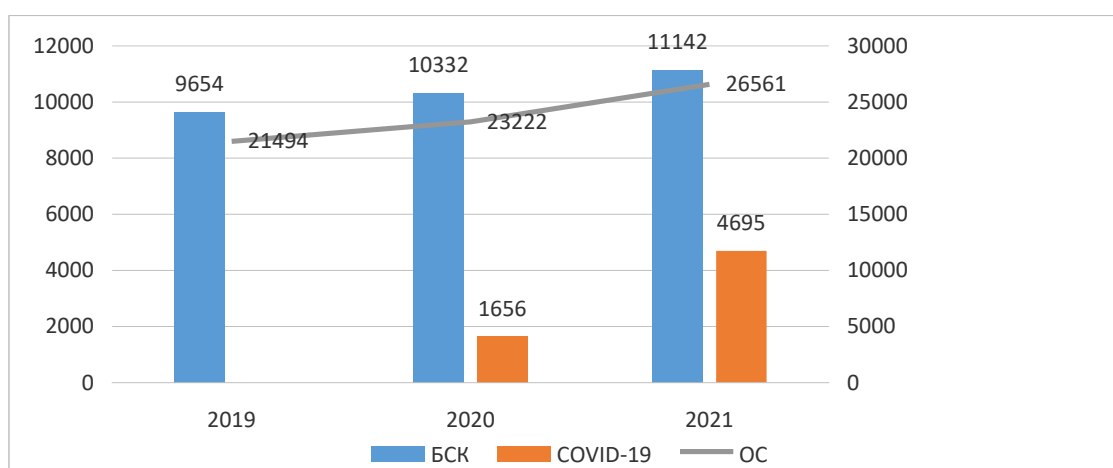


Рисунок 2 – Уровень смертности в Тверском регионе, %

На фоне традиционно высокой доли лиц пожилого и старческого возраста в структуре населения Тверской области, которая является целевой когортой формирования ЦВЗ, зафиксировано изменение возрастно-половой структуры ковид-ассоциированного ИИ, в виде преобладания женского населения 96 (60 %,  $p \leq 0,05$ ), над мужским 65 (40 %), тогда как в доковидном периоде зарегистрировано равное их соотношение, соответственно 97 (49 %) и 103 (51 %). А возраст 50 лет в обеих группах определен как возрастная граница прогрессии частоты ишемического инсульта, соответственно 185 (92 %,  $p \leq 0,05$ ) и 153 (95 %,  $p \leq 0,05$ ).

### **Клинико-лабораторные особенности структуры факторов риска ковид-ассоциированного ИИ**

Среди основных факторов риска больных 1-й и 2-й группы с ШРМ 4-6 баллов зарегистрировано, что артериальная гипертензия (АГ) превалировала практически среди всех обследованных – 200 (100 %) и 153 (95 %). Предельные цифры артериального давления (АД) составили, соответственно

182,1 ± 3,4/99,9 ± 1,8 и 183,6 ± 2,9/101,7 ± 1,8 мм рт. ст., что свидетельствует о низкой приверженности больных ИИ к медикаментозной терапии АГ. При этом зарегистрирована нестабильность системной гемодинамики, которая зависела от тяжести ШРМ. Так даже у пациентов с ШРМ 4 балла при проведении пробы с полуортостазом адекватная реакция на её проведение выявлена только – у 58 (72 %,  $p \leq 0,05$ ) и 55 (54 %), а вегетативные реакции зафиксированы, соответственно у 27 (34 %) и 48 (47 %) обследованных.

Наличие признаков системного атеросклероза у больных 1-й и 2-й группы по данным УЗДГ различных сосудистых бассейнов, на фоне нормальных показателей холестерина общего плазмы крови ( $4,8 \pm 0,4$  и  $5,1 \pm 0,3$  ммоль/л), может иметь прогностическую ценность и требует поиска новых диагностических маркеров его прогрессирования. Гемодинамически незначимый стеноз экстракраниальных ветвей дуги аорты выявлен, соответственно у 81 (41 %) и 71 (61 %,  $p = 0,0005$ ), а гемодинамически значимое поражение – у 57 (28 %) и 32 (27 %) пациентов. А зарегистрированный рост признаков хронической венозной недостаточности сосудов нижних конечностей, в том числе тромбоза суральных вен, по данным УЗДГ, соответственно 12 (6 %) и 25 (21 %,  $p = 0,0001$ ), требует пересмотра диагностического стандарта клинических рекомендаций в отношении обязательного выполнения УЗДГ сосудов нижних конечностей у больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов в условиях новых инфекционных вызовов. Особое место у пациентов 1-й и 2-й группы занимает предшествовавшая ранее хроническая ишемия головного мозга, соответственно 143 (72 %) и 104 (65 %), которая значимо повышает риск развития ИИ.

Результаты лабораторных тестов свидетельствуют о том, что активные воспалительные и тромбогенные реакции развиваются не только у больных с тяжелым поражением легких, среди которых наиболее наглядными являются иммуновоспалительные маркеры и уровень гликемии ( $5,3 [4,8; 6,3]$  и  $5,9 [5,3; 7,4]$  ммоль/л,  $p \leq 0,05$ ). Анализ маркеров иммунологического воспаления показал, что степень воспалительной реакции нарастает среди больных с ковид-ассоциированным ИИ и является подтверждением запуска каскада

иммунопатологического воспаления с элементами апоптоза. При этом зафиксирован как высокий уровень признаков острофазового воспаления – уровень СРБ у больных 1 и 2 группы составил –  $14,5 \pm 0,3$  и  $24,5 \pm 1,1$  мг/л,  $p \leq 0,05$ , так и маркеров апоптоза. Уровень TRAIL в сыворотке крови составил, соответственно  $125,1 [117,0; 131,0]$  и  $112,0 [109,0; 121,0]$  пг/мл ( $p \leq 0,05$ ), а трансмембранного sCD 95 –  $396,0 [391,2; 407,0]$  и  $415,2 [398,0; 425,0]$  пг/мл ( $p \leq 0,01$ ). Кроме того, у больных 1-й и 2-й группы выявлена обратная корреляция между уровнем TRAIL и ШРМ (коэффициент корреляции Спирмена составил -  $0,71, p < 0,05$  и  $-0,79, p < 0,05$ ).

У преобладающего большинства пациентов 2-й группы коронавирусная инфекция, являясь отдельным воспалительным фактором риска, у 84 (52 %) пациентов привела к поражению легочной ткани по данным КТ грудной клетки, которое в 2 раза чаще встречалось среди женщин 55 (65 %,  $p \leq 0,05$ ), по сравнению с мужчинами 29 (35 %). При этом отмечалась диссоциация между клинической и рентгенологической картиной заболевания. У 50 (32 %) больных в дебюте ИИ, в отсутствии респираторных симптомов на КТ грудной клетки, регистрировались признаки гипостатических или ретикулярных изменений легочной ткани, которые расценивались как неспецифические изменения и послужили поводом госпитализации в первичное сосудистое отделение, а не в ковидный госпиталь, на базе которых впоследствии сформировались одно- или двухсторонняя пневмонии, что в условиях новых инфекционных вызовов требует особого внимания в плане детального инфекционного скрининга этой категории больных.

Анализ патогенетических вариантов ИИ по классификации TOAST (Рисунок 3) показал, что в структуре больных ковид-ассоциированным ИИ доля кардиоэмболического варианта выросла до 60 (37 %,  $p \leq 0,05$ ), при одновременном росте неуточненных форм ИИ 59 (36 %,  $p \leq 0,05$ ).

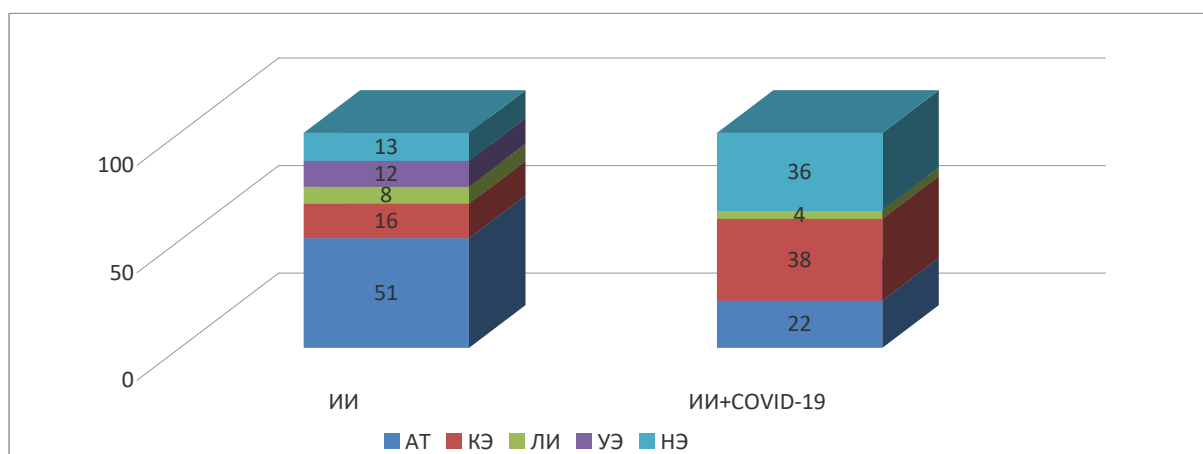


Рисунок 3 – Патогенетические варианты ИИ больных 1 и 2 группы, %

Примечание – АТ – атеротромботический ИИ; КЭ – кардиоэмболический ИИ; ЛИ – лакунарный инсульт; УЭ – установленной этиологии ИИ; НЭ – неустановленной этиологии ИИ

Такая неоднородность диагнозов предполагает, что механизм ковид-ассоциированного инсульта не является специфическим для тяжелого острого респираторного синдрома, связанного с COVID-19, а скорее является результатом неспецифических эффектов иммунопатологического воспаления, эндотелиальной дисфункции и коагуляционных нарушений в сочетании с уже существующими факторами риска.

### **Морфология органов-мишеней больных ковид-ассоциированным ИИ**

В условиях срыва микро- и макроциркуляторного гомеостаза больных ковид-ассоциированным ИИ вследствие глобальной гипоксии внутренних органов, возникающей на фоне агрессивного общеинфекционного синдрома, формируется замкнутый круг системных нарушений, который на фоне уже существующих структурных изменений хронической ЦВБ проявляется поражением не только мозговой ткани, но и всех ключевых органов-мишеней.

В доковидном периоде среди специфичных симптомов, характерных для поражения головного мозга при ИИ (Рисунок 4) зарегистрировано наличие одного или нескольких очагов колликвационного некроза без явной клеточной инфильтрации, а для ИИ с геморрагической трансформацией – появление кровоизлияний в вещество мозга, с явлениями некроза, с лейкоцитарной и макрофагальной реакцией, единичными микротромбозами.

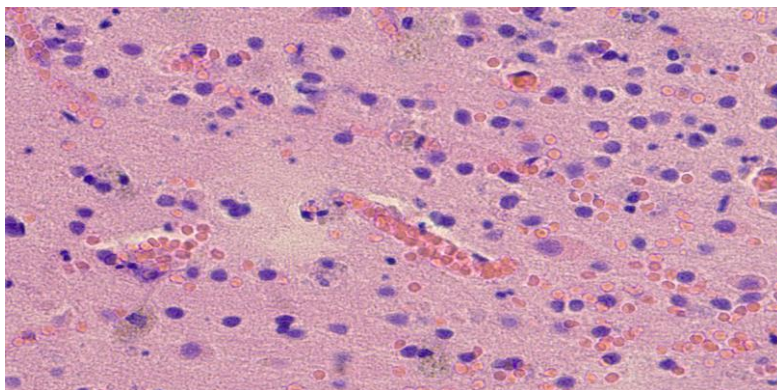


Рисунок 4 – Микропрепарат головного мозга пациента с ИИ

Очаговая лимфоидная инфильтрация, перичеселлюлярный отек, микротромбозы, грубые нарушения цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов, кариолизис, эксцентричное расположение ядер у некоторых нейронов. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 400$

Напротив, среди больных с ковид-ассоциированным ИИ на фоне вышеназванных признаков очагового поражения вещества мозга выявлено – большое количество мелких кровоизлияний в мягкие оболочки, лимфоплазмоцитарная инфильтрация оболочек, воспалительная инфильтрация в стенках сосудов, наличие гематоксилиновых телец (Рисунок 5).

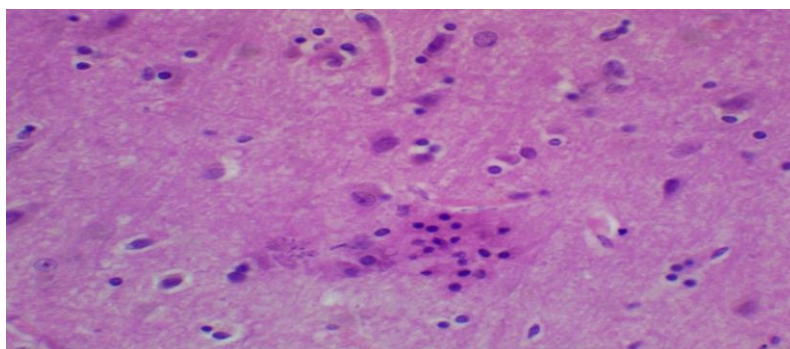


Рисунок 5 – Микропрепарат головного мозга больного с ковид-ассоциированным ИИ

Очаговая лимфоидная инфильтрация, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, отек вещества мозга, некроз нейронов. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 400$

При исследовании ткани легкого у больных с ковид-ассоциированным ИИ (Рисунок 6) выявлена картина, аналогичная гистологической картине больных с коронавирусной инфекцией без признаков ОНМК, где выделяют следующие синдромы: аутоцитотрофики, альвеоло-геморрагический синдром, диффузное альвеолярное повреждение, цитопатический вирус-ассоциированный эффект, вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

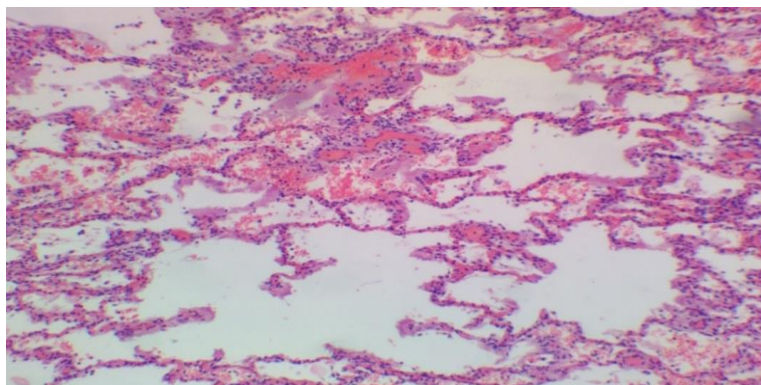


Рисунок 6 – Микропрепарат легкого пациента с ковид-ассоциированным ИИ Диффузное альвеолярное повреждение. Интерстициально-альвеолярный отек. В просветах альвеол определяются эритроциты, лимфоциты и макрофаги, участки эмфиземы и дистелектазы, тромбоз сосудов. Капилляры в стенках альвеол полнокровны, заполнены эритроцитами. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 100$

Учитывая заинтересованность оболочек мозга и системное поражение вещества головного мозга, сопровождающееся нарушением проходимости сосудов, нельзя исключить нейропатогенность вируса и формирование инсультоподобного течения системного васкулита, при этом важен факт наличия и выраженности уже сформированных структурных изменений головного мозга вследствие ЦВЗ.

#### **Особенности нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом ШРМ 4-6 баллов**

Клиническое исследование пациентов ковид-ассоциированным ИИ выявило изменение семиотики ведущих неврологических синдромов (Таблица 1), что связано с патогенетическими механизмами распространения COVID-19 и проявляется прогрессированием координаторных 143 (89%,  $p \leq 0,05$ ), интеллектуально-мнестических 127 (79%) и психоэмоциональных 138 (86%) нарушений. Кроме того появление общеинфекционного синдрома [118 (73%,  $p \leq 0,05$ )] значимо увеличило общесоматические проявления за счет роста вегетативного 52 (32%,  $p \leq 0,05$ ) и астенического синдрома 77 (48%,  $p \leq 0,05$ ), которые сопровождаются повреждением n. vagus и проявляются большим разнообразием и волнообразным характером жалоб, объясняя наличие variability частоты сердечных сокращений, АД, ортостатические реакции, которые потенцируют выраженное ограничение самообслуживания.

В связи с присоединением общеинфекционного синдрома, сопровождающегося иммунопатологическим воспалением, несколько изменились патогенетические механизмы формирования чувствительного компонента 126 (78%,  $p \leq 0,05$ ), с развитием у части больных нарушений обоняния 71 (44%) и вкуса 52 (32%), а также структуру болевого синдрома 72 (45%,  $p \leq 0,05$ ) дополнило наличие миалгии. Кроме того, значимо выросла доля цефалгии 119 (74%,  $p \leq 0,05$ ), которая отчасти была обусловлена ростом частоты синдрома общемозговой симптоматики 27 (17%,  $p \leq 0,05$ ), который у больных с ковид-ассоциированным ИИ может быть причинно связан с регионарным воспалением, венозным застоем, отеком мозговых оболочек, повышением внутричерепного давления, что наглядно подтверждено данными патоморфологического исследования. Поэтому проведение МР больным 2-й группы сопряжено с рядом трудностей, связанных с нестабильностью вегетативного статуса и высоким риском системных осложнений, что требует пересмотра клинических рекомендаций с целью уточнения спектра диагностических исследований и интенсивности нагрузочных методик.

Таблица 1 – Структура неврологических синдромов у больных ИИ 1-й и 2-й группы, абс. (%)

Неврологические синдромы	1-я группа	2-я группа	p
	ИИ (n = 200)	ИИ+COVID-19 (n = 161)	
Пирамидный	179 (90 %)	118 (73 %)	$\leq 0,05$
Речевых нарушений	157 (79 %)	127 (79 %)	-
Чувствительных расстройств	88 (44 %)	126 (78 %)	$\leq 0,05$
Синдром координаторных нарушений	146 (73 %)	143 (89 %)	$\leq 0,05$
Псевдобульбарный	48 (24 %)	52 (32 %)	$\leq 0,05$
Синдром общемозговой симптоматики	14 (7 %)	27 (17 %)	$\leq 0,05$
Интеллектуально-мнестический	136 (68 %)	127 (79 %)	$\leq 0,05$
Тревожно-депрессивный синдром	157 (79 %)	138 (86 %)	$\leq 0,05$
Астенический синдром	32 (16 %)	77 (48 %)	$\leq 0,05$
Болевой синдром, включая миалгии	57 (29 %)	72 (45 %)	$\leq 0,05$
Общеинфекционный синдром	–	118 (73 %)	–
Синдром вегетативных нарушений	40 (20 %)	52 (32 %)	$\leq 0,05$

Примечание – Достоверность различий между 1-й и 2-й группами наблюдения,  $p \leq 0,05$ .



Анализ выраженности пирамидного синдрома показал, что если у пациентов 1-й группы доля пирамидных нарушений составила 179 (90 %,  $p = 0,0001$ ), то у больных 2-й группы – всего 118 (73 %). Однако неблагоприятная статистика большей глубины пирамидных расстройств (Рисунок 7), при их меньшей частоте встречаемости у больных с ковид-ассоциированным ИИ (коэффициент корреляции Спирмена 0,77,  $p \leq 0,05$  между выраженностью пареза по MRS и уровнем NIHSS) демонстрирует необходимость ранней их верификации в связи с большими рисками утраты мелкой моторики, что особенно выражено у женщин с признаками артропатии заинтересованного сустава. Закономерно, что у больных 2-й группы выявлена прямая корреляционная зависимость уровня NIHSS от ШРМ (коэффициент корреляции Спирмена 0,81,  $p < 0,05$ ).

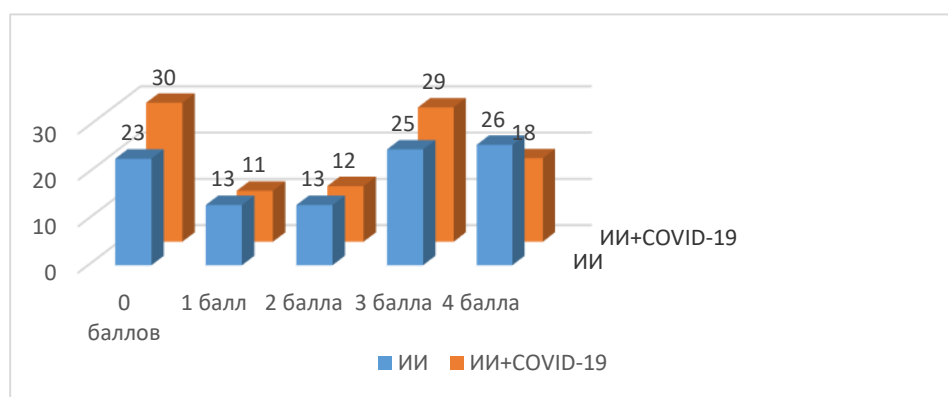


Рисунок 7 – Структура двигательных нарушений у больных ИИ 1–2 группы, %

В исследовании доказано, что артропатия рабочей верхней конечности, которая является мощной платформой формирования постинсультной контрактуры, сопровождается не только более глубоким двигательным дефектом в сочетании с высоким уровнем иммунопатологических маркеров, но и когнитивными и психоэмоциональными нарушениями, которые приводят к выраженной зависимости в повседневной жизни, что является основанием необходимости включения в клинические рекомендации ведения острого периода ИИ – УЗИ заинтересованного сустава больных с парезом 0-3 балла для



своевременной диагностики маркеров артропатии, а также разработки коррекционных лечебно-реабилитационных методик амбулаторного этапа.

В ходе исследования зарегистрировано, что наличие артропатии плечевого сустава сопряжено с формированием глубоких парезов верхних конечностей (Рисунок 8), преимущественно 0-1 балл. Анализ её тяжести больных 1-2 группы с артропатией верхней конечности по шкале ШРМ показал более глубокую степень ограничения способности к самообслуживанию. Так среди больных с артропатией преобладала ШРМ 5 баллов, соответственно 55 (80 %,  $p \leq 0,05$ ) и 51 (80 %,  $p \leq 0,05$ ), ШРМ 4 балла выявлена всего – у 8 (11 %) и 11 (17 %), ШРМ 6 баллов – у 6 (9 %) и у 2 (3 %), а больных с ШРМ 3 балла не выявлено вовсе. Закономерно зарегистрирована достоверная разница между уровнем NIHSS у больных с признаками артропатии и без ее проявлений как у больных 1 группы, соответственно 15,0 [13,0; 16,0],  $p = 0,00001$  и 10,0 [8,0; 11,0] баллов, так и среди больных 2-й группы – 15,0 [12,0; 16,0],  $p = 0,0000$  и 9,1 [6,0; 11,0] баллов.

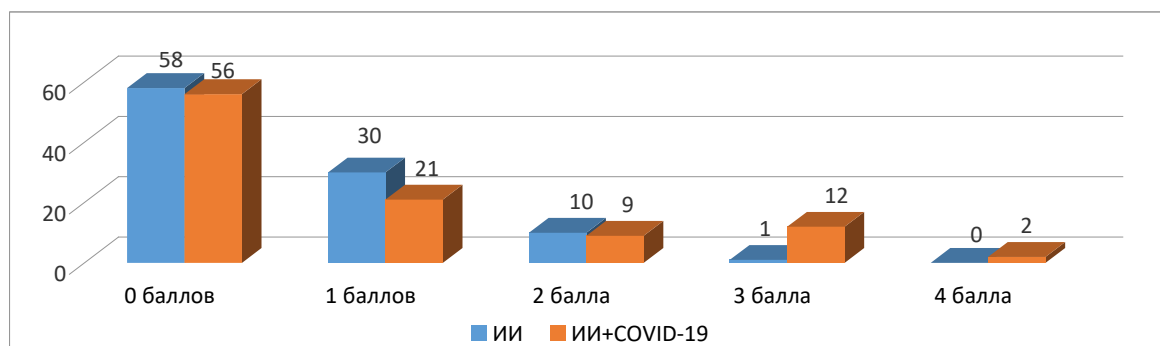


Рисунок 8 – Выраженность пирамидных нарушений у больных 1-й и 2-й группы с признаками артропатии, %

По результатам тестов нейропсихологического обследования зарегистрировано, что абсолютно все больные ИИ с ШРМ 4-6 баллов имели признаки интеллектуально-мнестических и психоэмоциональных нарушений, что подчеркивает важность их своевременной верификации и коррекции в остром периоде ИИ на амбулаторном этапе.

Однако при изучении структуры дементных расстройств выявлены более глубокие нарушения у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Так оказалось,

что у больных 1-й и 2-й группы преобладала деменция умеренной степени, соответственно у 112 (56 %) и 110 (70 %,  $p \leq 0,05$ ), деменция легкой степени у данной когорты больных выявлена в 1,5 раза реже – у 87 (44 %,  $p \leq 0,05$ ) и 47 (30 %,  $p \leq 0,05$ ), а преддементные нарушения выявлены всего у одного и четырех пациентов соответственно. При этом зарегистрирована прямая корреляционная зависимость между глубиной когнитивных нарушений по шкале MMSE и выраженностью пареза 0-4 балла в отношении правой и левой верхней конечности, объясняя низкую способность к восстановлению двигательного дефицита больных с глубокими когнитивными нарушениями как среди больных 1-й группы (коэффициент Спирмена, соответственно 0,67 и 0,74), так и 2-й группы (коэффициент Спирмена составил 0,79 и 0,72).

Более глубокий когнитивный дефект обнаружен у больных ИИ 1-й и 2-й группы с признаками артропатии – 16 [15; 18] и 16 [15; 18] баллов, по отношению к больным без её проявлений, соответственно 20 [19; 21],  $p = 0,000$  и 19 [17; 21],  $p \leq 0,01$  баллов. Изучение уровня когнитивного дефицита по шкале MMSE у больных с артропатией показало, что умеренные когнитивные нарушения 1-й и 2-й группы составили уже – 64 (93 %,  $p \leq 0,05$ ), и 58 (90 %,  $p \leq 0,05$ ), а легкие когнитивные нарушения – всего – 5 (7 %) и 6 (10 %), подчеркивая тезис о том, что формирование ранних контрактур – это не изолированная проблема двигательного дефицита, а целого комплекса системных нарушений, учет которых позволит на амбулаторном этапе проводить своевременную коррекцию их проявлений, а значит осуществлять преемственную профилактику контрактур.

Анализ спектра депрессивных нарушений по шкале депрессии Бека показал некоторое преобладание её среди больных с ковид-ассоциированным ИИ. Так её уровень у больных 1-й и 2-й группы, составил, соответственно,  $29,6 \pm 3,9$  баллов и  $31,6 \pm 4,3$  баллов (тяжелая депрессия). Оценка тяжести депрессивных нарушений показала преобладание тяжелых форм депрессии у больных с ковид-ассоциированным ИИ (Рисунок 9).

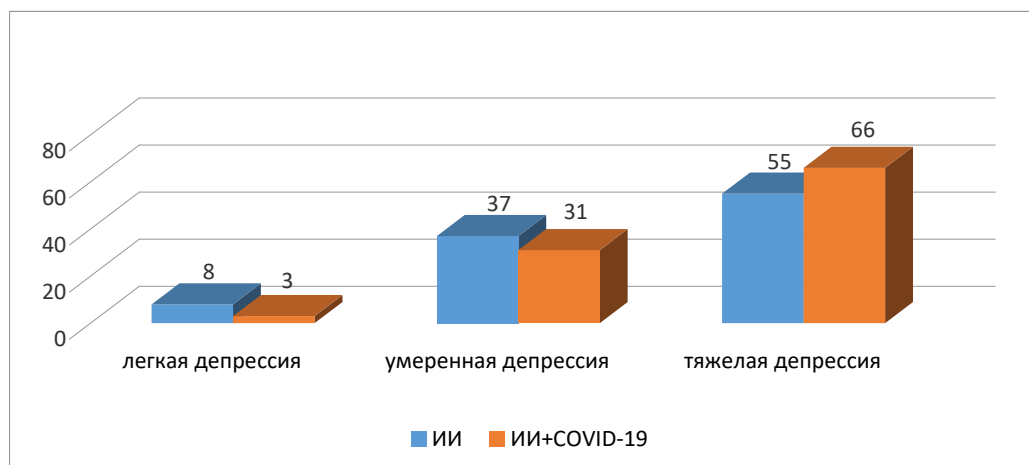


Рисунок 9 – Структура депрессивных нарушений у больных 1-й и 2-й группы, %

Так легкая депрессия у больных 1-й и 2-й группы зарегистрирована – у 16 (8 %) и 5 (3 %), умеренная – у 74 (37 %) и 50 (31 %), а тяжелая депрессия, соответственно у 110 (55 %,  $p \leq 0,05$ ) и 106 (66 %,  $p \leq 0,05$ ), подчеркивая вклад общеинфекционного синдрома в формировании психоэмоциональных нарушений у данной когорты больных. При этом выявлена прямая корреляция между уровнем депрессии и тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS у больных 1-й группы (коэффициент корреляции Спирмена 0,74,  $p < 0,05$ ) и 2-й группы (коэффициент корреляции Спирмена 0,55,  $p < 0,05$ ). Кроме того, у больных ИИ 1-й и 2-й группы выявлена обратная зависимость (коэффициент корреляции Спирмена составил -0,71 и -0,72,  $p < 0,05$ ) в отношении маркеров иммунопатологического воспаления TRAIL и тяжести депрессивных нарушений, которые могут быть использованы в качестве прогностических критериев риска формирования глубоких депрессивных нарушений как важного негативного фактора, препятствующего формированию паттерна высокой мотивации к восстановлению утраченных функций у больных ИИ.

Более тяжелый уровень депрессии, закономерно, зарегистрирован у больных 1-й и 2-й группы с наличием признаков артропатии верхней конечности, соответственно 35 [32; 38] баллов,  $p = 0,0000$  и 35 [33; 38] баллов,  $p \leq 0,05$ , по сравнению с пациентами без её проявлений – 25,5 [23; 31] и 29 [25;

33,5] баллов, подтверждая свидетельства о более глубоких психоэмоциональных нарушениях у больных с ковид-ассоциированным ИИ.

Кроме того зарегистрирована обратная корреляция между тяжестью интеллектуально-мнестических нарушений по шкале MMSE и уровнем депрессии у больных ИИ 1-й и 2-й группы – коэффициент корреляции Спирмена составил, соответственно -0,67,  $p < 0,05$  и -0,83,  $p < 0,05$ , формируя представление о взаимосвязи психоэмоциональных и когнитивных нарушений в процессе мотивации к восстановлению утраченных функций.

При изучении структуры индекса Бартел у больных с ковид-ассоциированным ИИ выявлены более глубокие нарушения способности к самообслуживанию. Доля больных с полной зависимостью у больных 1-й и 2-й группы составила – 42 (21 %) и 45 (28 %), выраженной зависимости – 67 (34 %) и 92 (58 %,  $p \leq 0,05$ ), умеренной зависимости, соответственно 89 (45 %) и 21 (13 %,  $p \leq 0,05$ ), легкой зависимости – выявлена только у 1 (0,5 %) пациентов 1-й группы. Кроме того, выявлена корреляционная зависимость между уровнем индекса Бартел и шкалой оценки когнитивной функции по шкале MMSE у больных 1-й и 2-й группы. Коэффициент корреляции Спирмена составил, соответственно 0,67,  $p \leq 0,05$  и 0,71,  $p \leq 0,05$ . Анализ индекса Бартел показал, что его уровень у больных 1-й и 2-й группы с признаками артропатии был сопоставим –  $23,5 \pm 17,8$  и  $23,8 \pm 14,6$  баллов, а среди больных без артропатии, если у больных 1-й группы его уровень составил  $64,5 \pm 16,3$  баллов,  $p = 0,000$  то у больных 2-й группы всего  $48,8 \pm 16,8$  баллов,  $p = 0,000$ , подтверждая вклад общеинфекционного синдрома, когнитивных и психосоматических нарушений у больных с ковид-ассоциированным ИИ, которые значимо утяжеляя общесоматический статус больного, приводят к выраженному ограничению способности самообслуживания.

Уточнение данных патоморфологического и иммунологического исследования позволяет объяснить системные механизмы формирования глобальной ишемии органов-мишеней у пациентов ковид-ассоциированным ИИ и является обоснованием большей доли пациентов с ограничением способности

к само-обслуживанию, что ограничивает уровень рекомендованных прежде активных физических нагрузок в связи с ростом угрозы вторичных осложнений у данной категории больных и диктует необходимость пересмотра лечебно-реабилитационных подходов острого и раннего восстановительного периода ИИ, требуя разработки методик своевременной дистанционной реабилитации на амбулаторном этапе даже в условиях новых инфекционных вызовов.

### **Анализ исходов инфаркта мозга**

В ходе динамического наблюдения на 2 этап исследования поступило 177 (89 %) и 129 (80 %) больных 1-й и 2-й группы, так как летальность среди них составила, соответственно 23 (11 %) и 32 (20 %). Характер нейросоматического статуса больных ИИ 1А группы наглядно зафиксировал эффективность проведения своевременной МР не только с целью значимого улучшения способности к самообслуживанию больных инфарктом мозга, но и продемонстрировал себя как мощный фактор вторичной профилактики и снижения смертности больных ССЗ. Напротив, динамическая структура больных 1Б группы, в отсутствие своевременной МР, показала самый неблагоприятный статус способности к самообслуживанию, что подтверждает необходимость разработки технологий удаленной реабилитации, целевой когортой которых являются больные с ограничениями способности к самообслуживанию, способные к перемещению с поддержкой в пределах собственного жилья. При этом более глубокие нарушения выявлены среди женщин, независимо от проведения МР 2-го этапа, и требуют пристального внимания со стороны специалистов первичного звена.

Анализ динамики восстановления глубины ограничения способности к самообслуживанию по шкале ШРМ показал положительную тенденцию во всех трех группах наблюдения (Рисунок 10), появилась группа больных с минимальными ограничениями – ШРМ 2 балла, которая закономерно преобладала среди больных 1А группы, соответственно 28 (24 %,  $p \leq 0,05$ ), 2 (3 %) и 6 (5 %), а ШРМ 5 баллов во всех группах выявлен только среди больных с признаками пареза и встретился достоверно реже, при чем значимо преобладал среди больных

1Б группы 13 (21%,  $p \leq 0,05$ ), что подчеркивает необходимость применения ранней МР с целью своевременной коррекции нарушений моторной функции.

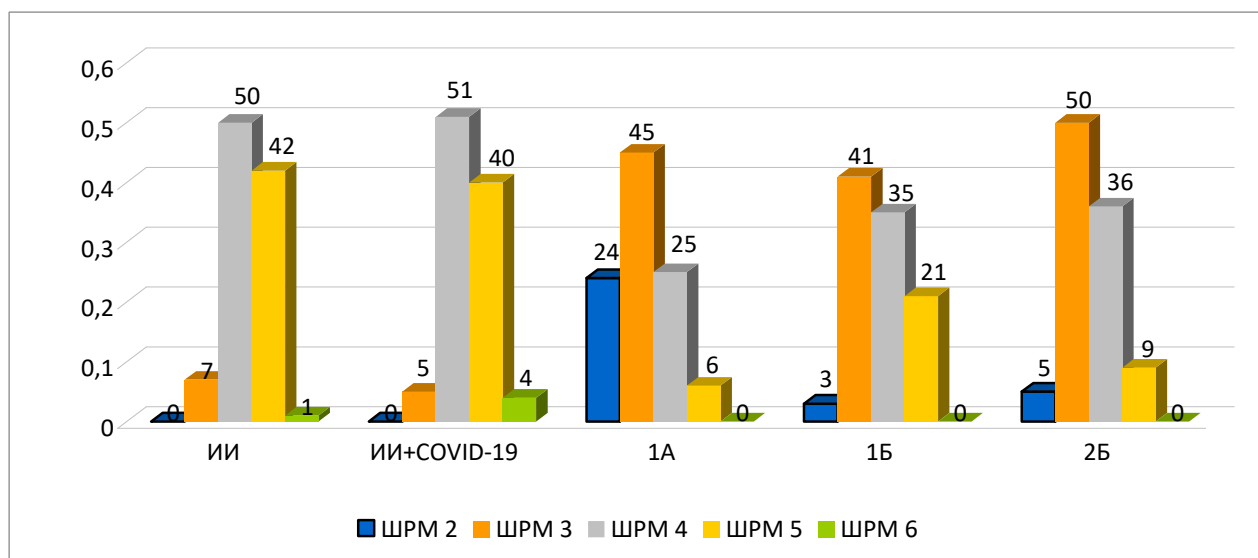


Рисунок 10 – Динамическая структура ШРМ у больных ИИ, %

Кроме того, анализ уровня ШРМ у больных ИИ с признаками артропатии показал неблагоприятную картину восстановления двигательной функции у больных ИИ, лишенных МР, что, зачастую связано с формированием постинсультной контрактуры заинтересованной конечности и является обоснованием необходимости разработки превентивных методик диагностики и коррекции артропатии в остром периоде ОНМК (Таблица 2).

Таблица 2 – Динамическая структура уровня ШРМ больных ИИ с артропатией, абс. (%)

ШРМ, балл	Группа				
	1-я (n = 69)	2-я (n = 66)	1А (n = 30)	1Б (n = 26)	2Б (n = 43)
ШРМ 3	–	–	11 (37 %, $p \leq 0,05$ )	2 (8 %)	13 (30 %, $p \leq 0,05$ )
ШРМ 4	8 (12 %)	11 (17 %)	15 (50 %, $p \leq 0,05$ )	12 (46 %, $p \leq 0,05$ )	22 (51 %, $p \leq 0,05$ )
ШРМ 5	55 (80 %)	51 (77 %)	4 (13 %, $p \leq 0,05$ )	12 (46 %, $p \leq 0,05$ )	8 (19 %, $p \leq 0,05$ )
ШРМ 6	6 (8 %)	4 (6 %)	–	–	–

Примечание – Достоверность различий между 1 и 2 этапом исследования,  $p \leq 0,05$ .

В спектре основных синдромов нейросоматического статуса раннего восстановительного периода ковид-ассоциированного ИИ (Таблица 3) превалировал синдром тревожно-депрессивных 79 (85 %) и координаторных нарушений 70 (75 %), интеллектуально-мнестической 62 (67 %) и пирамидной недостаточности 57 (61 %).

Высока была доля синдрома чувствительных 40 (43 %) и вегетативных нарушений 39 (42 %), что было не свойственно динамической структуре больных ИИ доковидного периода и, по-видимому, является следствием формирования постковидного синдрома. Что свидетельствует о влиянии нейротропного постинфекционного синдрома на соматический статус больных ИИ, подтверждением которого является выявленная напряженность иммунологических маркеров у данной категории больных. Так уровень TRAIL в динамике у пациентов 1А, 1Б и 2Б группы, составил –  $141,7 \pm 5,9$ ;  $136,9 \pm 6,2$  и  $121,9 \pm 7,2$ , а уровень sCD95, соответственно  $383,7 \pm 12,6$ ;  $388,7 \pm 14,3$  и  $396,8 \pm 11,9$  пг/мл,  $p = 0,0000$ . Поэтому проведение активной МР этой категории больных сопряжено с рядом трудностей, связанных с сохраняющейся нестабильностью гемодинамики, вследствие чего пациенты лишены возможности получать оптимальные лечебно-реабилитационные программы даже в раннем восстановительном периоде ИИ.

Таблица 3 – Динамическая структура нейросоматического статуса больных ИИ, абс. (%)

Синдром	Группа				
	1-я (n = 200)	2-я (n = 161)	1А (n = 115)	1Б (n = 62)	2Б (n = 129)
Пирамидный	183 (91 %)	118 (73 %)	48 (42 %, $p \leq 0,05$ )	50 (80 %),	81 (63 %)
Речевых нарушений	157 (79 %)	127 (79 %)	39 (34 %, $p \leq 0,05$ )	29 (47 %), $p \leq 0,05$	49 (38 %, $p \leq 0,05$ )
Чувствительный	88 (44 %)	126 (78 % $p \leq 0,05$ )	26 (23 %, $p \leq 0,05$ )	19 (31 %)	58 (45 %)
Экстрапирамидный	146 (73 %)	143 (89 %)	46 (40 %, $p \leq 0,05$ )	32 (52 %) $p \leq 0,05$	89 (69 %)
Псевдобульбарный	48 (24 %)	52 (32 %)	16 (14 %, $p \leq 0,05$ )	12 (19 %)	30 (23 %)

Продолжение Таблицы 3

Когнитивный	136 (68 %)	127 (79 %)	60 (52 %, $p \leq 0,05$ )	45 (73 %)	105 (81 %)
Тревожно-депрессивный	164 (82 %)	138 (86 %)	48 (42 %, $p \leq 0,05$ )	39 (63 %)	106 (82 %)
Астенический	32 (16 %)	77 (48 %, $p \leq 0,05$ )	9 (8 %, $p \leq 0,05$ )	7 (12 %)	40 (31 %)
Болевой	38 (19 %)	72 (45 %)	8 (7 %, $p \leq 0,05$ )	9 (14 %)	50 (39 %)
Общеинфекционный/ постковидный	–	118 (73 %, $p \leq 0,05$ )	–	–	30 (23 %)
Вегетативных нарушений	40 (20 %)	52 (32 %)	7 (6 %, $p \leq 0,05$ )	9 (15 %)	46 (36 %)
Примечание – Достоверность межгрупповых различий между 1 и 2 этапом исследования, $p \leq 0,05$ .					

При оценке уровня мелкой моторики верхней конечности, оцененной по тесту Френчай (Рисунок 11) оказалось, что если на 1 этапе исследования у больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов нарушений мелкой моторики не было зарегистрировано всего у 24 (12 %) и 44 (27 %) пациентов, то на 2 этапе среди всех групп доля этих пациентов выросла, соответственно 54 (47 %,  $p \leq 0,05$ ), 11 (18 %) и 53 (41 %,  $p \leq 0,05$ ). Однако, самый неблагоприятный статус динамической структуры нарушений мелкой моторики выявлен у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Так в динамике его уровень 0 баллов составил – 5 (8 %,  $p \leq 0,05$ ), 10 (20 %), 21 (28 %).

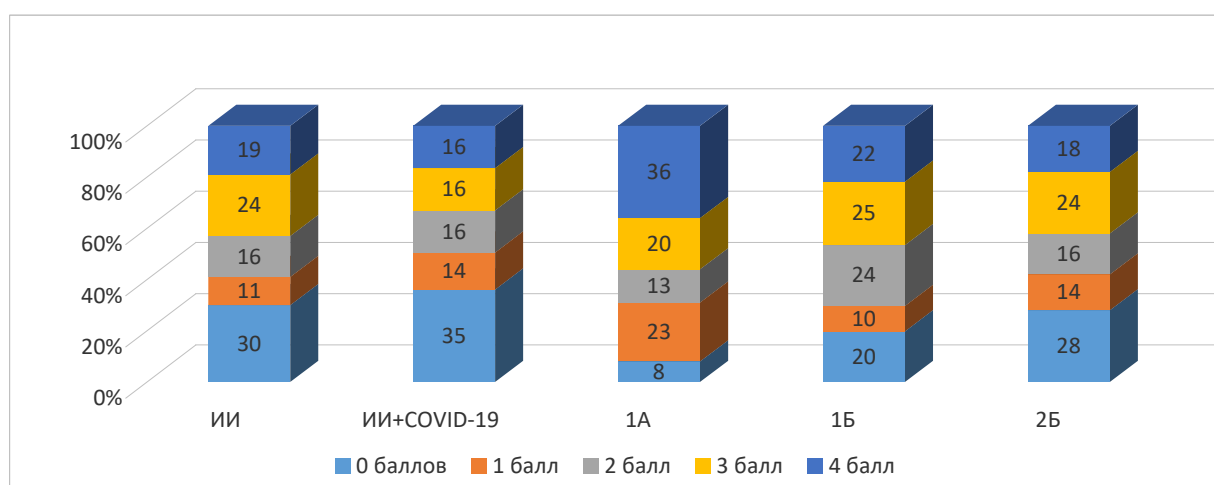


Рисунок 11 – Динамическая структура теста Френчай больных ИИ, %



Изучение динамической структуры артропатии верхней конечности у больных 1-2 группы показало, что если на этапе 1 её уровень составил – 69 (35 %) и 64 (40 %), то среди больных 1А группы – 21 (18 %), а среди больных 1Б группы уже 24 (42 %  $p \leq 0,05$ ), а среди 2Б группы – 44 (34 %). При этом контрактура заинтересованной верхней конечности была сформирована, соответственно у 3 (3 %), 15 (24 %), 29 (22 %) больных, несмотря на меньшую выраженность пареза у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Уровень NIHSS у больных ИИ с признаками артропатии в динамике сохранялся достаточно высоким и составил, соответственно  $11,0 \pm 3,3$  ( $p = 0,000$ ),  $12,6 \pm 2,8$  ( $p = 0,000$ ) и  $10,7 \pm 4,1$  ( $p = 0,000$ ) баллов, а у больных ИИ без её признаков всего –  $5,0 \pm 0,9$ ;  $7,3 \pm 1,7$  и  $7,3 \pm 1,3$  баллов, показывая самый высокий профиль у больных 1Б и 2Б группы и подчеркивая необходимость диагностического поиска ранних симптомов артропатии на этапе острого периода ИИ с целью потенциальной инвалидизации больных.

Кроме того, у больных с ковид-ассоциированным ИИ зафиксировано отсутствие динамики восстановления интеллектуально-мнестической функции, указывая на вклад постковидного синдрома в формировании когнитивного дефекта. Так если деменция умеренной степени по шкале MMSE у пациентов 1А группы не обнаружена вовсе, то среди 1Б и 2Б группы была сопоставима – 12 (20 %,  $p \leq 0,05$ ) и 23 (18 %,  $p \leq 0,05$ ), деменция легкой степени чаще выявлена среди больных, лишенных МР 2-го этапа – 20 (17 %,  $p \leq 0,05$ ), 32 (51 %) и 74 (57 %), а преддементные нарушения наоборот преобладали среди пациентов 1А группы, соответственно 79 (69 %,  $p \leq 0,05$ ), 18 (29 %) и 32 (25 %). Кроме того, среди больных 1А группы появились больные, у которых когнитивные нарушения отсутствовали 16 (14 %), что демонстрирует необходимость разработки технологий ранней диагностики и лечения когнитивного дефекта в том числе с применением дистанционных технологий (Рисунок 12).

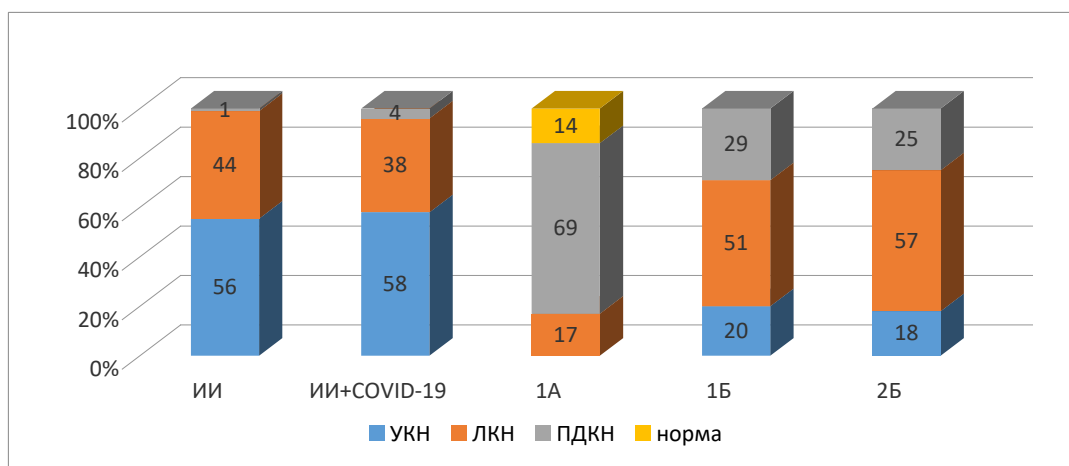


Рисунок 12 – Динамическая структура когнитивных нарушений больных ИИ, %  
 Примечание – УКН – умеренное когнитивное нарушение; ЛКН – легкое когнитивное нарушение; ПДКН – предметное когнитивное нарушение.

Уровень шкалы MMSE у больных 1А и 1Б группы на визите 2 с признаками пареза выявлен –  $24,0 \pm 1,6$  баллов ( $p = 0,000$ ), (преддементные когнитивные нарушения) и  $21,3 \pm 2,4$  баллов ( $p = 0,000$ ) (легкая степень), а у больных 2Б –  $20,9 \pm 2,6$  баллов ( $p = 0,000$ ) (деменция легкой степени). У больных без признаков пареза её уровень составил, соответственно  $26,4 \pm 3,2$ ,  $p \leq 0,05$  и  $24,0 \pm 3,1$  и  $23,52 \pm 3,5$  баллов.

При анализе динамической структуры ситуативной тревоги оказалось, что её уровень сохранялся достаточно высоким, также демонстрируя самую неблагоприятную картину у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Так уровень умеренной тревоги на этапе 2 составил – 53 (46 %,  $p = 0,000$ ), 21 (34 %,  $p = 0,000$ ), 21 (16 %,  $p = 0,000$ ), тогда как уровень тяжелой тревоги составил, соответственно 62 (54 %), 41 (66 %), 108 (84 %). Изучение уровня личностной тревоги в динамике показало аналогичную тенденцию.

На 2 этапе у больных ИИ, получивших своевременно МР 2 этапа уровень депрессии по шкале Бека снизился достоверно до уровня легкой депрессии –  $17,6 \pm 2,8$   $p = 0,000$ , а среди больных, не получивших своевременно МР, соответствовал уровню умеренной депрессии и был сопоставим –  $24,3 \pm 2,9$  ( $p = 0,000$ ) и  $25,6 \pm 3,1$  ( $p = 0,000$ ) баллов, подтверждая значение своевременной премственной МР для коррекции тревожно-депрессивных нарушений и

необходимость разработки более детальных рекомендаций для клинических психологов по ведению больных на амбулаторном этапе.

Оценка динамической структуры уровня депрессии (Рисунок 13) показала, что восстановление эмоционального фона и признаки легкой депрессии выявлены достоверно чаще среди и больных ИИ, прошедших своевременно МР 2 этапа – 43 (37 %,  $p \leq 0,05$ ) и 32 (28 %) соответственно, а умеренная депрессия, напротив – среди больных, лишенных возможности преемственной МР – 32 (51 %) и 74 (57 %,  $p \leq 0,05$ ), равно как и тяжелая депрессия – 18 (30 %), 43 (33 %,  $p \leq 0,05$ ), что, особенно, выражено среди больных с признаками пареза и артропатии верхней конечности и значимо повлияло на уровень когнитивной функции и формирование мотивации больных к восстановлению, что требует разработки методик углубленного превентивного скрининга психоэмоционального дефекта медицинскими психологами в остром периоде ИИ.

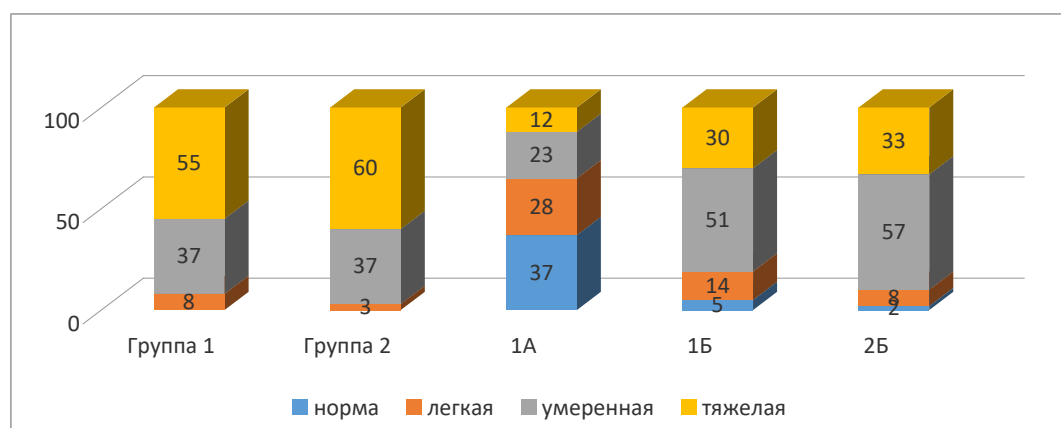


Рисунок 13 – Динамическая структура депрессивных нарушений, %

Подтверждением системных эффектов постковидного синдрома у больных 2Б группы с признаками депрессии на визите 2 явилось изучение иммунологических маркеров. Так уровень TRAIL у больных с признаками легкой депрессии составил  $133,7 \pm 4,3$ , с умеренной депрессией –  $131,7 \pm 3,6$ , с тяжелой –  $121,4 \pm 3,2$  ( $p \leq 0,05$ ), в отношении SCD 95, соответственно  $388,8 \pm 3,9$ ;  $390,8 \pm 4,1$ ;  $412,0 \pm 6,3$  пг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

При изучении динамической структуры индекса Бартел (Рисунок 14) среди больных 2Б группы зафиксирован самый неблагоприятный профиль, при чем уровень когнитивного дефицита по шкале MMSE коррелировал со степенью ограничения способности к самообслуживанию 0,64,  $p < 0,05$ ; 0,73,  $p < 0,05$ , и 0,83,  $p < 0,05$ , что диктует необходимость поиска новых форм МР, в том числе на основе искусственного интеллекта с эффективными способами контроля параметров здоровья и динамики проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий у больных ИИ даже в условиях новых инфекционных вызовов.

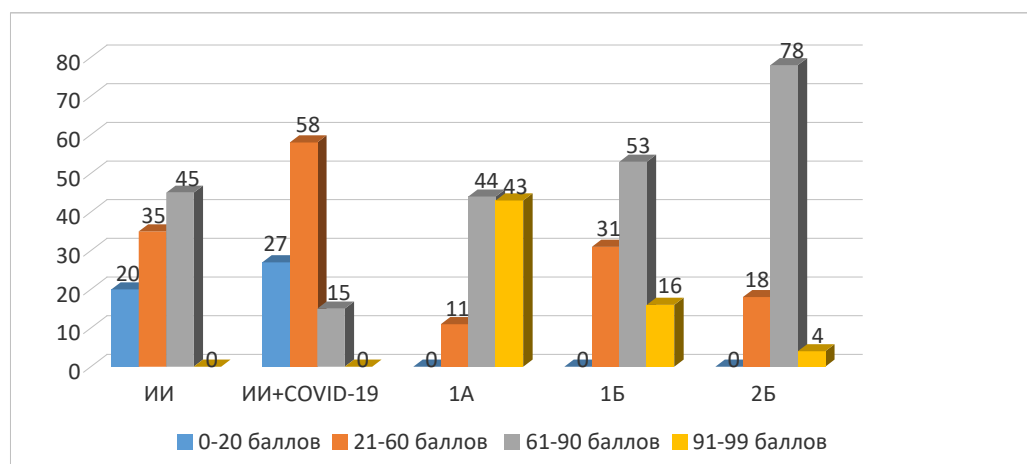


Рисунок 14 – Динамическая структура индекса Бартел у больных ИИ, %

### **Перспективы разработки лечебно-реабилитационных программ амбулаторного этапа**

Выраженная разница динамической структуры синдромов больных с ковид-ассоциированным ИИ, сопровождающаяся обилием соматических проявлений, подтверждает значимость территориальной доступности и своевременности выполнения лечебно-реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе. Кроме того, это дает возможность дополнительного этапного контроля гемодинамических и лабораторных показателей, потенциальных осложнений через формирование приоритетных групп диспансерного наблюдения коморбидных больных, а значит предотвращает риск развития повторных сосудистых катастроф, что приобретает особое значение в условиях новых инфекционных вызовов.

Эффективность восстановления основных проявлений неврологического статуса больных ИИ также связана с важным вкладом обучения и мотивации родственников о необходимости пролонгированных лечебно-реабилитационных мероприятий на дому, начиная от медикаментозной коррекции факторов риска и своевременной диспансеризации приоритетных групп коморбидных больных, заканчивая активными лечебно-реабилитационными амбулаторными методиками, что диктует необходимость организации в кабинетах здоровья – школ по уходу за больными с ограничениями способности к самообслуживанию с обучением родственников современным технологиям амбулаторного этапа.

На примере организационной модели Тверской области по принципу «единого центра МР» наглядно показано недостаточное оснащение лечебных учреждений региона и территориальная удаленность единственного в области реабилитационного центра, что требует организационных мероприятий по дооснащению больниц области оборудованием, штатами, способными осуществлять МР 1–3 этапа в пределах одного учреждения, что значительно улучшает качество жизни пациентов ИИ, экономит ресурсы здравоохранения по маршрутизации и своевременности оказания МР.

В условиях распространения коронавирусной инфекции рекомендуется структурировать программу реабилитационных мероприятий пациентов амбулаторного этапа с применением дистанционных технологий в режиме нарастающей нагрузки с клиническим контролем состояния. В связи с чем необходимым и обоснованным является применение современных компьютерных реабилитационных программ от скрининга нарушенных функций, до разработки индивидуальной программы реабилитации и контроля параметров здоровья с применением технологий удаленного доступа, что значительно повышает охват населения и их приверженность к лечению.

Современные компьютерные программы с применением технологий искусственного интеллекта позволяют на амбулаторном этапе удаленно проводить методики по повышению толерантности к физическим нагрузкам, стимуляции силы мышц, осуществляют коррекцию когнитивных и речевых

нарушений, а также помогают своевременно выявлять симптомы тревожно-депрессивных нарушений, что в конечном итоге уменьшает долю больных, зависимых от посторонней помощи. Кроме того, они позволяют оценить динамику параметров здоровья больных ИИ, своевременность и объем выполнения заданных реабилитационных методик, а значит повысить преемственность в лечении и увеличить мотивацию больных к восстановлению утраченных функций. В итоге комплексная системная преемственная МР дает возможность проведения вторичной профилактики не только ССЗ, но и в условиях новых инфекционных вызовов других соматических осложнений.

Возможности дистанционной реабилитации позволяют решать не только задачи медицинского, но и социального значения, а также служить мощной статистической базой для обобщения и анализа многих эпидемиологических данных. Консолидация медицинского, социального и статистического звена организации помощи населению позволит снизить заболеваемость и смертность ССЗ в Тверской области, что является её конечной целью (Рисунок 16).



Рисунок 16 – Компоненты дистанционной реабилитации

В связи с чем мы видим 4 основных направления в разработке программ для дистанционной реабилитации, в том числе с применением технологий искусственного интеллекта.

**Первое направление** – оценка при помощи специализированных опросников и технологий компьютерного зрения уровня и характера нарушения функции, которые могут обеспечить не только возможность их диагностики, но и оценить достигнутый пациентом результат в динамике. С этой целью нами разработана компьютерная программа «Программный комплекс для определения степени тяжести больных ишемическим инсультом для выбора терапевтических стратегий», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024612693.

**Второе направление** заключается в разработке алгоритмов прогнозирования возможности восстановления функций у больных ИИ с ограничением способности к самообслуживанию в зависимости от исходного индивидуального набора утраченных функций. На основе разработанного «Программного комплекса для прогнозирования исходов ишемического инсульта на основе степени ограничения способности к самообслуживанию», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2024613190, и «Программного комплекса для прогнозирования формирования контрактуры верхней конечности больных ишемическим инсультом», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024614659, сформирован «Способ прогнозирования восстановления повседневной активности пациента после ишемического инсульта в остром периоде», патент РФ на изобретение № 2825965, а также «Способ прогнозирования развития контрактуры верхней конечности при ишемическом инсульте», патент РФ на изобретение № 2828155.

**Третье направление** – формирование индивидуальной программы реабилитации с индивидуальным набором реабилитационных методик в зависимости от характера и уровня утраченных функций на основе разработки компьютерных программ с применением искусственного интеллекта.

**Четвертым** блоком данных разработок является создание программ для удаленного контроля параметров здоровья, диагностики динамики двигательных, речевых, психоэмоциональных и когнитивных расстройств для повышения мотивации к восстановлению в условиях реабилитационного

процесса с возможностью экстренного оповещения в случае острых гемодинамических или других сдвигов состояния здоровья.

Зафиксированные особенности реализации нейросоматического статуса и критерии патогенетической обособленности дают основания для выделения самостоятельного варианта ИИ – ковид-ассоциированной формы. Разработанные и запатентованные способы и алгоритмы прогнозирования тяжести и исходов инсульта, риска формирования контрактуры верхней конечности способствуют персонализации лечебно-диагностических технологий, что позволит на модели конкретного патогенетического варианта проводить масштабирование терапевтических подходов в условиях возможных новых инфекционных вызовов. Применение дистанционных технологий обеспечит максимальное приближение услуг реабилитационной помощи к пациенту по территориальному признаку. Отдаленные результаты обеспечат повышение эффективности расходования средств на медицинскую и социальную реабилитацию, снижение инвалидизации, смертности, а также риска повторных сосудистых катастроф.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

На основе результатов настоящего исследования, можно выделить направления, перспективные для дальнейших научных исследований:

- разработка компьютерных программ с применением технологии искусственного интеллекта, которые позволяют провести диагностику нарушений функции больных, спрогнозировать исходы и разработать индивидуальную траекторию реабилитационных мероприятий,
- разработка превентивных технологий диагностики и коррекции моторных и чувствительных нарушений,
- углубленное изучение иммунологических маркеров, позволяющих спрогнозировать формирование когнитивных и психоэмоциональных нарушений в условиях новых инфекционных вызовов.



## ВЫВОДЫ

1. В период распространения COVID-19 в структуре цереброваскулярной патологии Тверского региона, на фоне снижения абсолютного количества случаев, обусловленного ростом смертности среди старшего трудоспособного населения, зафиксировано увеличение доли впервые выявленных заболеваний.

2. Анализ клинико-демографических критериев ковид-ассоциированного ишемического инсульта зафиксировал изменение возрастно-половой структуры, в виде преобладания женского населения 109 (61 %), над мужским 70 (39 %,  $p \leq 0,05$ ), а возраст 50 лет определен как возрастная граница прогрессии частоты ишемического инсульта (153 (95 %,  $p \leq 0,05$ )), что необходимо учитывать при построении программ диспансеризации населения.

3. Зарегистрированные особенности архитектуры факторов риска ковид-ассоциированного ишемического инсульта в виде наличия высокого уровня маркеров иммунологического воспаления (SCD 95 –  $417,6 \pm 4,6$ ,  $p \leq 0,01$ ), порой бессимптомного поражения легочной ткани, роста доли кардиоэмболического варианта (61 (38 %,  $p \leq 0,05$ )), особенно среди женщин, на фоне нормальных показателей холестерина общего плазмы крови, требуют особого внимания при формировании приоритетных групп диспансерного наблюдения пациентов с коморбидной патологией.

4. Подтверждением гипотезы о формировании патогенетически обособленного варианта ишемического инсульта на фоне COVID-19, явились выявленные системные нарушения вещества и оболочек мозга, а также органов-мишеней по данным патоморфологического исследования, что соответствует картине инсультоподобного течения системного васкулита.

5. Тяжесть нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом связана с более тяжелыми соматическими проявлениями, которые сопровождалась взаимным влиянием иммунологических маркеров (TRAIL  $106,5 \pm 6,4$ ,  $p \leq 0,05$  пг/мл) и факторов острой фазы воспаления (СРБ  $24,5 \pm 1,1$ ,  $p \leq 0,05$  мг/л) на фоне системных нарушений микро- и макроциркуляции.

6. Клиническим свидетельством формирования нового патогенетического варианта инфаркта мозга на фоне COVID-19 является изменение структуры его нейросоматического статуса с формированием вегетативного, когнитивного и психоэмоционального дисбаланса на пике инфекционного процесса, что требует раннего клинико-иммунологического скрининга его проявлений с целью применения превентивных лечебно-реабилитационных стратегий.

7. Развитие постинсультных контрактур у больных ишемическим инсультом с ШРМ 4-6 баллов до- и ковидного периода (15 (24 %,  $p \leq 0,05$ ) и 29 (22 %,  $p \leq 0,05$ )) – это проблема целого комплекса системных нарушений, обусловленного наличием артропатии рабочей верхней конечности, а также пирамидных, когнитивных, психоэмоциональных нарушений, прогнозирование которых позволит на амбулаторном этапе проводить их своевременную коррекцию.

8. Выявленное наличие патологического круга потенцирования глубины нарушений моторной функции, уровня депрессии и когнитивного дефицита у больных ковид-ассоциированным ИИ, характеризовалось более глубоким уровнем индекса Бартел ( $38,6 \pm 9,2$  баллов,  $p \leq 0,05$ ) и может рассматриваться как прогностический маркер степени инвалидизации больных.

9. Разработка методик прогнозирования исходов инфаркта мозга в зависимости от степени ограничения способности к самообслуживанию, с целью определения приоритетных групп диспансерного наблюдения и осуществления своевременных лечебно-реабилитационных стратегий амбулаторного этапа, является залогом успешного снижения инвалидизации, смертности и частоты повторных сосудистых катастроф.

10. Разработанные модели дифференцированных лечебно-реабилитационных программ амбулаторного этапа на основе оценки степени тяжести больных инфарктом мозга позволяют проводить своевременную реабилитацию больных по территориальному признаку.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Создание компьютерных алгоритмов прогнозирования исходов инфаркта мозга в зависимости от индивидуального набора утраченных функций, является инструментом в руках лечащего врача для формирования дальнейшей траектории не только лечебно-реабилитационных мероприятий, но и приоритетных групп диспансеризации больных с коморбидной патологией с целью профилактики возможных осложнений.

2. Анализ динамической структуры больных ишемического инсульта доковидного периода наглядно зафиксировал эффективность проведения своевременных лечебно-реабилитационных мероприятий, которые позволяют не только значительно уменьшить инвалидизацию, смертность, но также являются надежным инструментом профилактики повторных сосудистых событий.

3. Необходимость разработки дистанционных лечебно-реабилитационных технологий амбулаторного этапа в условиях новых инфекционных вызовов, целевой когортой которых являются больные ишемическим инсультом, способные к перемещению с поддержкой в пределах собственного жилья, обусловлена выявленной неблагоприятной статистикой большей глубины нарушений мелкой моторики у больных ишемическим инсультом с COVID-19 [тест Френчай 0 баллов составил 21 (28 %)].

4. Является обоснованным включение в стандарт обследования острого периода инфаркта мозга больным с парезом 0-3 балла ультразвукового исследования заинтересованного сустава для своевременной диагностики артропатии верхней конечности как мощной платформы формирования постинсультной контрактуры

5. Значимая доля пациентов с выраженным ограничением способности к самообслуживанию (индекс Бартел  $38,6 \pm 9,2$  баллов,  $p \leq 0,05$ ) у пациентов с ковид-ассоциированным ишемическим инсультом, обусловленных системными механизмами формирования глобальной ишемии органов-мишеней, диктует необходимость пересмотра методик активных лечебно-реабилитационных

мероприятий амбулаторного этапа с внедрением технологий динамического контроля параметров здоровья.

6. Выявленное наличие замкнутого круга потенцирования психоэмоциональным дефектом тяжести нейросоматического статуса, подчеркивает необходимость применения превентивного клинко-иммунологического скрининга тревожно-депрессивных нарушений в остром периоде мозгового инфаркта с целью их своевременной коррекции на амбулаторном этапе с привлечением компетенций медицинских психологов.

7. Разработанная программа лечебно-реабилитационного сопровождения с применением разнообразных форм амбулаторного этапа, в том числе дистанционных, позволит применять преимущества лечебные технологии по территориальному признаку в зависимости от степени тяжести ИИ.

## СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### В изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Бахарева, О.Н. Клинико-лабораторные особенности течения летальных исходов ишемического инсульта, ассоциированного с COVID-19 / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, В.С. Косолапова // 2023. – **Врач**. – № 11. – С.52-55.

2. Бахарева, О.Н. Клинические и электрофизиологические особенности у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с диагностированным постковидным синдромом с нарушениями периферической нервной системы // О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, Т.М. Некрасова и др. // **Клиническая геронтология**. – 2023. – № 5-6 (29). – С. 43-49.

3. Бахарева, О.Н. Сравнительный анализ патоморфологических особенностей структурных изменений органов-мишеней у больных ишемическим инсультом в сочетании с коронавирусной инфекцией / О.Н. Бахарева, И.А. Дубровин, В.Г. Шестакова и др. // **Клиническая геронтология**. – 2023. – № 7-8 (29). – С. 43-51.

4. Бахарева, О.Н. Системные проявления COVID-19 у пожилых больных с ОНМК / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская // **Клиническая геронтология**. – 2022. – Т. 28, № 7-8. – С. 5-12.

5. Бахарева, О.Н. Клинико-диагностические маркеры тяжести острого периода ЧМТ/О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, Р.К. Алексеев// **Врач**. – 2022. – 33 (7). – С.32-35.

6. Бахарева, О.Н. Выраженность речевых и когнитивных нарушений у больных ишемическим инсультом на втором этапе реабилитации на фоне

проведенной тромболитической терапии / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, А.А. Зайцева, О.Н. Павленко, С.А. Бахарев // **Journal of Siberian Medical Science**. – 2020. – № 3. – С. 37-41.

7. Бахарева, О.Н. Эффективность медицинской реабилитации больных с постинсультной артропатией / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, Т.В. Анисимова, С.А. Бахарев // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**. – 2019. – № 6. – С.42-46.

8. Бахарева, О.Н. Эффективность восстановления двигательной и речевой функции у пациентов с ишемическим инсультом на втором этапе реабилитации / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, А.А. Мурашова, В.В. Пронько // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**. – 2019. – № 2. – С.42-47.

9. Бахарева, О.Н. Качество жизни у больных ишемическим инсультом на фоне медицинской реабилитации / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, В.А. Синода и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2019. – № 5 (119). – С. 496-497.

10. Бахарева, О.Н. Эффективность мероприятий второго этапа реабилитации больных ОНМК/ О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, М.В. Назаров, С.В.Веселов // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**. – 2018. – № 11. – С. 44-49.

11. Бахарева, О.Н. Состояние центральной нервной системы в периоде исхода воспалительного процесса при хирургической инфекции / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, Д.А. Ломоносов, В.Н. Силаев // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**. – 2017 – № 3 (86). – С.31-36.

12. Бахарева, О.Н. Исследование безопасности и эффективности L-карнитина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта» / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, К.Б. Сорокина // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2017. – Т. 117, № 12-2. – С. 65-69.

13. Бахарева, О.Н. Повышение эффективности лечения в системе медицинской реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Тверской области / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, С. В. Попов и др. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**. – 2017. – №10. – С.72-79.

14. Бахарева, О.Н. Оптимальная модель оказания нейрореабилитационной помощи в Тверской области / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, И.П. Черноношкина, Л.В. Чичановская, М.В. Назаров // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**. – 2017. – № 5. – С 26-29.

15. Бахарева, О.Н. Опыт интеграции системы оказания паллиативной помощи и медицинской реабилитации в Тверском регионе / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, М.В. Назаров, Т.В. Меньшикова, А.В. Соловьева // **Вестник восстановительной медицины**. – 2017. С. 45-49.

16. Бахарева, О.Н. Соматовегетативные и эндокринно-метаболические соотношения у женщин с хронической ишемией головного мозга в постменопаузе /

О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, А.В. Соловьева, Е.Н. Сергеева // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2016. – № 11. – С. 45-55.

17. Бахарева, О.Н. Оценка эффективности применения немедикаментозных методов в комбинированной терапии компрессионно-ишемической невропатии верхних конечностей / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, М.В. Назаров // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2016. – № 4. – С. 40-46.

#### **Объекты интеллектуальной собственности:**

18. Бахарева О.Н., Чичановская Л.В., Фомина Е.Е., Ганзя Д.В. «Способ прогнозирования восстановления повседневной активности пациента после ишемического инсульта в остром периоде». Патент на изобретение № 2825965 от 05 апреля 2024 г.

19. Бахарева О.Н., Фомина Е.Е. «Программный комплекс для определения степени тяжести больных ишемическим инсультом с целью выбора терапевтических стратегий» Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2024612693 от 05 февраля 2024 г.

20. Бахарева О.Н., Фомина Е.Е. «Программный комплекс для прогнозирования исходов ишемического инсульта на основе степени ограничения способности к самообслуживанию» Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2024613190 от 08 февраля 2024 г.

21. Бахарева О.Н., Фомина Е.Е. «Программный комплекс для прогнозирования формирования контрактуры верхней конечности больных ишемическим инсультом» Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2024614659 от 28 февраля 2024 г.

22. Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Фомина Е.Е. «Способ прогнозирования развития контрактуры верхней конечности при ишемическом инсульте». Патент на изобретение № 2828155 от 07 октября 2024 г.

#### **В иных изданиях:**

23. Бахарева, О.Н. Эпидемиология неинфекционных заболеваний в Тверском регионе в условиях COVID-19 / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, Т.В. Меньшикова и др. // **Проблемы стандартизации в здравоохранении.** – 2023. – №7-8. – С. 17-23.

24. Бахарева, О.Н. Особенности эпидемиологии ишемического инсульта в период пандемии COVID-19 / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, В.С. Косолапова, А.А. Виноградова // **Проблемы стандартизации в здравоохранении.** – 2023. – № 9-10. – С. 25-30.

25. Бахарева, О.Н. Опыт организация помощи пациентам с постковидным синдромом в Тверском государственном медицинском университете: от клинических рекомендаций до стандартных операционных

процедур / Бахарева О.Н., Л.В. Чичановская, П.А. Воробьев П.А. и др. // **Проблемы стандартизации в здравоохранении.** – 2023. – №1-2. – С. 37-46.

26. Бахарева, О.Н. Неврологические проявления постковидного синдрома и возможности реабилитации // О.Н. Бахарева, С.А. Бахарев, К.Ю. Конов и др. // **Лазерная медицина.** – 2021. – №1 (25). – С. 16-21.

27. Бахарева, О.Н. Анализ структуры и оценка эффективности маршрутизации больных инсультами в Тверском регионе/ О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, Д.В. Ганзя, С.А. Бахарев // **Вестник Тверского государственного университета. Серия: Экономика и управление.** – 2021. – №3 (55). – С. 16-21.

28. Бахарева, О.Н. Анализ структуры цереброваскулярных заболеваний и оценка эффективности медицинской реабилитации в Тверском регионе/ О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, В.В. Копылов// **Вестник Тверского государственного университета.** – 2019. – № 1 (45). – С. 98-105.

29. Бахарева, О.Н. Роль информационно-справочной службы в координации системы медицинской реабилитации в Тверской области/ О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, М.В. Назаров, Г.Е. Иванова // **Региональное кровообращение и микроциркуляция.** – 2017. – Т. 16, № 2 (62) – С. 32-35.

30. Бахарева, О.Н. Итоги реализации пилотного проекта по развитию системы медицинской реабилитации в Тверской области / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, С.В. Колбасников // **Вестник Тверского государственного университета.** 2016 – № 4. – С.161-166.

31. Современная медицинская организация: тренды, стратегии, проекты // Монография под редакцией Н.С. Брынзы, А.А. Курмангулова, Ю.С. Решетниковой. – Тюмень, 2022. – 232 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

COVID-19 – Coronavirus disease 2019

MMSE – Mini-mental State Examination

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

TOAST – Trial of Org in Acute Stroke Treatment

ИИ – ишемический инсульт

ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения

МР – медицинская реабилитация

НМК – нарушение мозгового кровообращения

ОКЛРЦ – областной клинический лечебно-реабилитационный центр

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ШРМ – шкала реабилитационной маршрутизации

ФРМ – физическая и реабилитационная медицина